

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 43 27 462 A 1

(51) Int. Cl. 6:
A 61 K 31/22

DE 43 27 462 A 1

(21) Aktenzeichen: P 43 27 462.5
(22) Anmeldetag: 16. 8. 93
(43) Offenlegungstag: 23. 2. 95

(71) Anmelder:

Weischer, Carl Heinrich, Dr., 53115 Bonn, DE;
Oestreich, Wolfgang, Dr., 50825 Köln, DE

(74) Vertreter:

Weischer, C., Dr., 53115 Bonn

(72) Erfinder:

gleich Anmelder

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 31 50 557 C2
DE 42 20 851 A1
DE 40 35 442 A1
DE 40 02 706 A1
DE 38 22 096 A1
DE 34 07 579 A1
DE 31 30 912 A1

Chemical Abstracts: Vol.106, 1987, Ref. 78204w;
Vol.104, 1986, Ref.219090d;

(54) Neue N-Acetyl-p-Aminophenol-Derivate zur Bekämpfung von Schmerzzuständen

(57) Verwendung von Estern des N-Acetyl-p-Aminophenols mit Schwefel enthaltenden Carbonsäuren wie beispielsweise Cystein oder Derivaten des Cysteins wie beispielsweise das Acetylcystein oder das Carbocystein oder beispielsweise alpha-Liponsäure, oder Dihydroliponsäure, oder Metaboliten der alpha-Liponsäure u. a. 6,8-Bisnor-tetraliponsäure, Tetrnorliponsäure, oder optische Isomere R- und S-Form der alpha-Liponsäure in oxidiertener und reduzierter Form und deren pharmazeutisch verwendbare Salze zur Herstellung von Arzneimitteln mit analgetischer, antipyretischer Wirkung, zur Therapie von Schmerzen, wie beispielsweise: schmerzhafte Zustände des Bewegungsapparates, Tumorschmerzen, Neuralgien, Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Lumbago-Schmerzen, entzündliche, schmerzhafte, degenerative artikuläre und extraartikuläre rheumatische schmerzhafte Erkrankungen, nicht-rheumatische Entzündungs- und Schmerzzustände, Arthrosis deformans, Chondropathien, Periarthritiden, Schmerzzustände im Verlauf der Polyneuropathie diabetogener, alkoholischer hepatischer und urämischer Genese und Fieber und Entzündungen (allgemein) wie beispielsweise Erkältungskrankheiten eingesetzt werden.

DE 43 27 462 A 1

Beschreibung

Arzneimittel enthaltend als Wirkstoffkomponente den Ester von N-Acetyl-p-Aminophenol mit Schwefelenthaltenden Carbonsäuren wie beispielsweise dem Cystein oder dem Acetylcystein oder dem Carbocystein oder beispielsweise der alpha-Liponsäure oder der Dihydroliponsäure oder den oxidierten oder reduzierten R- oder S-Isomeren sowie Metaboliten der alpha-Liponsäure.

Schwefelenthaltende Carbonsäure-Komponenten des Esters mit N-Acetyl-p-Aminophenol

10 Beispiel: Cystein

Cystein kommt einerseits in vielen Proteinen vor, wird also über die Nahrung aufgenommen, und entsteht andererseits beim Abbau des Methionins. (Editor: KARLSON, Peter in: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 13. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1988). Cystein ist Bestandteil der Biosynthese des Glutathions und somit eingebunden in die Funktion des Redoxsystems und des Entgiftungsmechanismus des Glutathions.

15 Beispiel: alpha-Liponsäure ist 1,2-Dithia-cyclopentan-3-valeriansäure

alpha-Liponsäure ist in Form des R-Enantiomeren in Pflanzen und Tieren weit verbreitet; sie wirkt in vielen enzymatischen Reaktionen als Coenzym, stellt einen Wachstumsfaktor für manche Bakterien und Protozoen dar und wird bei Knollenblätterpilzvergiftungen eingesetzt. Weiterhin weist das a-Liponsäure-Racemat antiphlogistische, antinociceptive (analgetische) sowie zytoprotektive, neuroprotektive antiallergische und antitumor Eigenschaften auf (beispielsweise DE 40 35 442 A1).

Die reinen optischen Isomeren der alpha-Liponsäure (R- und S-Form, das heißt R-alpha-Liponsäure und S-alpha-Liponsäure) sind im Gegensatz zu dem Racemat das R-Enantiomer vorwiegend antiphlogistisch und das S-Enantiomer vorwiegend antinociceptiv wirksam wobei ebenfalls die antiphlogistische Wirkung des R-Enantiomeren beispielsweise um einen Faktor 10 stärker ist als diejenige des Racemats (DE 40 35 442 A1).

Die antinociceptive (analgetische) Wirkung des S-Enantiomeren ist beispielsweise um einen Faktor bis 6 stärker als diejenige des Racemats. Die Enantiomeren stellen daher im Vergleich zu dem Racemat sehr viel spezifischere und stärker wirksame Wirkstoffe dar (DE 40 35 442 A1).

Die Wirkstoffkomponente N-Acetyl-p-Aminophenol im Ester

Die Wirkstoffkomponente N-Acetyl-p-Aminophenol im Ester besitzt eine analgetische und antipyretische Wirkung, die der der Acetylsalicylsäure vergleichbar ist. Die Metaboliten des N-Acetyl-p-Aminophenols werden für die toxischen Effekte vornehmlich hepatotoxische Effekte verantwortlich gemacht. Die chronische Zufuhr von Paracetamol (gleichbedeutend N-Acetyl-p-Aminophenol) kann aufgrund dieser toxischen Nebenwirkungen gefährlich werden (siehe beispielsweise : Forth, Henschler, Rummel Hrsg.: Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftsverlag, 5. Aufl. 1987, S. 543 ff).

Die Stoffwechselprodukte des N-Acetyl-p-Aminophenols überfordern die körpereigenen Entgiftungsmechanismen (Glutathion). Schwefelenthaltende Carbonsäuren wie beispielsweise das Cystein und seine Derivate oder die alpha-Liponsäure und ihre oben aufgeführte Derivate können als Sulphydrylgruppendonator diese toxischen Wirkungen des Paracetamol abmildern bzw. verhindern in dem sie beispielsweise in die Biosynthese des Glutathions eingebunden sein können.

45 Aufgabe der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung von verbesserten Arzneimitteln mit analgetischer, antipyretischer Wirkung, die eine deutlich reduzierte Hepatotoxizität gegenüber dem N-Acetyl-p-Aminophenol aufweist.

Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff den Ester des N-Acetyl-p-Aminophenols mit Schwefelenthaltenden Carbonsäuren beispielsweise das Cystein oder Derivate des Cysteins oder die alpha-Liponsäure, oder die Dihydroliponsäure oder die oxidierten oder reduzierten R- oder S-Isomeren sowie Metaboliten der alpha-Liponsäure.

Es wurde überraschend gefunden, daß der Ester des N-Acetyl-p-Aminophenols mit den Wirkstoffen des Anspruchs 1 (Schwefelenthaltenden Carbonsäuren) wie beispielsweise dem Cystein oder Derivaten des Cysteins oder der alpha-Liponsäure oder der Dihydroliponsäure oder den reinen optischen Isomeren der alpha-Liponsäure (R- und S-Form, das heißt R-alpha-Liponsäure und S-alpha-Liponsäure) im Gegensatz zu N-Acetyl-p-Aminophenol alleine überraschend weniger hepatotoxisch ist. In wäßrigen Lösungen werden vorzugsweise die Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Salzbildnern verwendet.

Die Herstellung des Esters des N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit Schwefelenthaltenden Carbonsäuren wie beispielsweise dem Cystein oder den Derivaten des Cysteins wie beispielsweise dem Acetylcystein oder dem Carbocystein oder beispielsweise der alpha-Liponsäure oder der Dihydroliponsäure oder der oxidierten oder reduzierten R-alpha-Liponsäure oder der S-alpha-Liponsäure oder der Metaboliten der alpha-Liponsäure sowie deren Salze erfolgt in bekannter Weise, beziehungsweise analog hierzu.

Als Salzbildner für die Wirkstoffe der Ansprüche 1 und 2 d. h. dem Ester des N-Acetyl-p-Aminophenol mit Schwefelenthaltenden Carbonsäuren des Anspruchs 1 kommen zum Beispiel übliche Basen beziehungsweise Kationen in Frage, die in der Salzform physiologisch verträglich sind. Beispiele hierfür sind: Alkali- oder Erdalkalimetaale, Ammoniumhydroxid, basische Aminosäuren wie Arginin und Lysin, C1-C4-Alkyl oder

C1 – C4-Oxyalkyl bedeuten wie Mono und Diethanolamin, 1-Amino-2-propanol, 3-Amino-1-propanol; Alkylen-diamine mit einer Alkylenkette aus 2 bis 6-C-Atomen wie Ethylen diamin oder Hexamethylentetramin, gesättigte cyclische Aminoverbindungen mit 4–6 Ringkohlenstoffatomen wie Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin, Morpholin; N-Methylglucamin, Kreatin, Trometamol.

5

Herstellung des Esters

Als Verfahren zur Synthese des Esters des N-Acetyl-p-Aminophenol mit einer Schwefelenthaltenden Carbonsäure wie beispielsweise das Paracetamollipoat durch Umsetzen des N-Acetyl-p-Aminophenol mit Schwefelenthaltender Carbonsäure beispielsweise der Liponsäure lassen sich folgende Methoden nennen: Verwendung von aktiven Carbonsäure-Derivaten wie Säurechloride oder Säureanhydride oder die Verwendung als Aktivator N-Hydroxysuccinimid oder Paracetamol u. dgl.; auch ist die Methode, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zu verwenden geeignet oder beispielsweise die entsprechenden Methoden zur Herstellung eines Esters enthaltend Carbonsäuren wie beschrieben in: Jerry March in: "Advanced organic chemistry, 4. Auflage, Verlag John Wiley & Sons, 1992, S. 395–396" oder in der Patentschrift JP-POS 3-193778.

10

15

Herstellungsbeispiel

Beispielsweise kann man nach der Methode beschrieben: Jerry March in: "Advanced Organic Chemistry, 4. Auflage, Verlag John Wiley & Sons, 1992, S. 395–396", den Ester des N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit alpha-Liponsäure durch folgende Methode gewinnen:

20

Man löst beispielsweise alpha-Liponsäure, N-Acetyl-p-Aminophenol, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (und) 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in einer Lösung mit beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Chloroform (oder) 1,2-Dichloräthan und röhrt bei Raumtemperatur über 6–12 Stunden (über Nacht). Anschließend filtriert man den gebildeten Dicyclohexylharnstoff durch Säulenchromatographie o. dgl. ab, um den Ester zu reinigen.

25

Auf 1 Mol N-Acetyl-p-Aminophenol kommen 1 Mol DCC und 1 Mol Schwefelenthaltende Carbonsäure wie beispielsweise alpha-Liponsäure.

Beispielsweise werden 151 mg N-Acetyl-p-Aminophenol, 206 mg Liponsäure, 206 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 15 mg 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in 5 ml Dichlormethan gelöst, anschließend über 6–12 Stunden (über Nacht) bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert man den gebildeten Dicyclohexylharnstoff ab. Das Filtrat wird unter verminderter Druck konzentriert und der Rückstand in etwa 50 ml Äther gelöst, anschließend wäscht man mit 10%iger HCl, entsäuert in wäßriger Lösung in NaHCO₃ und sättigt in wäßriger Lösung an NaCl und trocknet mit Na₂SO₄. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels gewinnt man durch die Reinigung mit Silikagel-Kolonnenchromatographie den Ester enthaltend N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit alpha-Liponsäure.

30

35

Befunde des Esters in verschiedenen Testmodellen

1) Analgesie

40

Beispielsweise zeigt der Ester bestehend aus den Wirkstoffkomponenten des Anspruchs 1 und 2 wie beispielsweise N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit alpha-Liponsäure im Essigsäure-Writhing-Schmerztest an der Maus, im Randall-Selito-Entzündungsschmerztest an der Ratte und im Elektroschmerztest an der Maus eine analgetische Wirkung, die derjenigen des N-Acetyl-p-Aminophenol alleine vergleichbar ist (perorale Applikation).

45

2) Antipyrese

50

Beispielsweise zeigt der Ester der Wirkstoffkomponenten des Anspruchs 1 und 2 wie beispielsweise die alpha-Liponsäure verestert mit N-Acetyl-p-Aminophenol im Hefeinduzierten Fiebermodell an der Ratte eine antipyretische Wirkung, die derjenigen des N-Acetyl-p-Aminophenol alleine vergleichbar ist (perorale Applikation).

55

3) verbesserte Leberverträglichkeit des Esters gegenüber dem N-Acetyl-p-Aminophenol

55

Beispielsweise ist im in vitro Versuch an isolierten Hepatozyten der Ester aus alpha-Liponsäure mit N-Acetyl-p-Aminophenol gegenüber dem N-Acetyl-p-Aminophenol alleine deutlich besser leberzellverträglich.

4) Die Ester bestehend aus mindestens einem Wirkstoff des Anspruchs 1 verestert mit dem Wirkstoff des Anspruchs 2 zeigen an folgenden Untersuchungsmodellen eine gute gute analgetische, antipyretische Wirkung und verbesserte Leberverträglichkeit gegenüber dem N-Acetyl-p-Aminophenol alleine

60

Essigsäure-Writhing-Test an der Maus nach KOSTER et al. Fed. Proc. Bd 18 Seite 412 (1959)
MgSO₄-Writhing-Test an der Maus nach GYIRES et al. (Arch. int. pharmacodyn. therap. 267, 131 – 140, 1984)
Hefefieber Modell an der Ratte

65

Elektroschmerztest an der Maus nach Blake, Graeme und Sigg, Med. Exp. 9, 146, (1963)
RANDALL – SELITTO-Test an der Ratte Randall, L.O. u. Selitto, J.: Arch. Int Pharmacodyn Bd. 111, S. 409 – 418

(1957).

Carragenninödem an der Ratte

In Anlehnung und Modifikation der Methode von MÖRSDORF et al., Arch.int.Pharmakodyn. 192,111—127 (1971)

5 Zytotoxizitätsmodell an isolierten Zellen in vitro

Prüfung auf akute Zelltoxizität an Mausfibroblasten L 929 o. Hepatozyten nach: LINDL et al. in: Zell und Gewebekultur, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 2.Aufl., 1989, Seite 164—169

Isoliertes Axon (beispielsweise vom Frosch) in vitro

10 Vergleichende Prüfung auf Beeinflussung des Aktionspotentials durch N-Acetyl-p-Aminophenol alleine und durch den Ester enthaltend Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2

Pharmazeutische Zubereitungen

15 Die pharmazeutischen Zubereitungen der Ester enthaltend eine Wirkstoffkomponente des Anspruchs 1 verestert mit der Wirkstoffkomponente des Anspruchs 2 enthalten im allgemeinen zwischen 1 mg bis 3000 mg vorzugsweise 1 bis 800 mg insbesondere 1 bis 500 mg als Einzeldosis, beispielsweise N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit alpha-Liponsäure. Die Wirkstoffe sollen aus den Zubereitungen langsam abgegeben werden.

20 Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Salben, Cremes, Pflaster oder in flüssiger Form erfolgen.

25 Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: alkoholische beziehungsweise wässrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind zum Beispiel Tabletten, die zwischen 1 mg und 800, insbesondere 1—500 mg oder Lösungen, die zwischen 1 mg/ml bis 300 mg/ml insbesondere 1—100 mg/ml Flüssigkeit aktive Substanzen enthalten.

Tabelle 1

Beispiel für die oralen und parenteralen Dosen für die Schmerztherapie beim Menschen

Substanz des Anspruchs 1	Substanz des Anspruchs 2	Einzel-dosis des Esters	max. Tages-dosis des Esters	Applikations-häufigkeit
N-Acetyl-p-Aminophenol	oxid/reduz.Racemat oder R- oder S-Isomer d.alpha Liponsäure	100 - 1200 mg oral	3000 mg oral	1 - 3
N-Acetyl-p-Aminophenol	oxid/reduz.Racemat oder R- oder S-Isomer d.alpha Liponsäure	100 - 500 mg parenteral	1200 mg parenteral	1 - 3

55 Die Einzeldosis des Esters enthaltend die Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2 kann beispielsweise liegen:

60 a) bei oraler Arzneiform zwischen 1 mg—1200 mg, vorzugsweise 1—800 mg, insbesondere 1 mg—500 mg.
 b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 5 mg—500 mg, vorzugsweise 10 mg—300 mg, insbesondere 10—200 mg

65 Für die Behandlung können zum Beispiel 3 mal täglich 1 bis 2 Tabletten mit einem Gehalt von 100 mg bis 1000 mg wirksamer Substanz des Esters enthaltend einen Wirkstoff des Anspruchs 1 verestert mit Wirkstoff des Anspruchs 2 oder beispielsweise bei intravenösen Injektion 1 bis 2 mal täglich eine Ampulle/Infusionsflasche von 1 bis 10 ml Inhalt mit 50 mg bis 400 mg Ester enthaltend einen Wirkstoff des Anspruchs 1 verestert mit Wirkstoff des Anspruchs 2 empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis der Wirksubstanz

zen des Anspruchs 1 verestert mit Wirksubstanz des Anspruchs 2 beispielsweise 400 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll 3000 mg nicht überschreiten.

Die angegebenen Dosismengen des Wirkstoffes bestehend aus dem Ester des Anspruchs 1 mit den des Anspruchs 2 beziehen sich stets auf die freien Säuren der Schwefelenthaltenden Carbonsäuren beispielsweise dem Cystein oder Acetylcystein oder Carbocystein oder beispielsweise der alpha-Liponsäure, oder Dihydroliponsäure oder der oxidierten oder reduzierten R- beziehungsweise S-alpha-Liponsäure. Falls diese in Form ihrer Salze verwendet werden, sind die angegebenen Dosierungen/Dosierungsbereiche dem höheren Mol-Gewicht entsprechend zu erhöhen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen/Erzeugnisse können vorzugsweise auch zusätzliche Vitamine wie beispielsweise Vitamin E (Tocopherole), Pantothenäure und/oder Folsäure enthalten.

Die Ester des N-Acetyl-p-Aminophenols mit Schwefelenthaltenden Carbonsäuren wie beispielsweise dem Cystein oder der Derivate des Cysteins oder beispielsweise dem Razemat der alpha-Liponsäure oder den optischen Isomeren der alpha-Liponsäure zeigen beispielsweise an folgenden Untersuchungsmodellen eine gute analgetische, antipyretische Wirkung und verbesserte Leberzellverträglichkeit gegenüber N-Acetyl-p-Aminophenol alleine:

- a) Essigsäure-Writhing-Test an der Maus
- b) Randall-Selitto-Test an der Ratte
- c) Carrageenin-Ödem an der Ratte
- d) Elektroschmerztest an der Maus
- e) isoliertes Axon (beispielsweise vom Frosch) in vitro
- f) Hefefieber-Test an der Ratte
- g) Zytotoxizitätstest an isolierten Hepatozyten in vitro

Als Indikation kommen beispielsweise in Betracht:

Schmerzhafte Zustände des Bewegungsapparates, Tumorschmerzen, Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Lumbago-Schmerzen, entzündliche, schmerzhafte, degenerative artikuläre und extraartikuläre rheumatische schmerzhafte Erkrankungen, nicht-rheumatische Entzündungs- und Schmerzzustände, Arthrosis deformans, Chondropathien, Periarthritiden, Schmerzzustände im Verlauf der Polyneuropathie diabetogener, alkoholischer hepatischer und urämischer Genese, Neuralgien und Fieber und Entzündungen (allgemein) wie beispielsweise Erkältungs-krankheiten.

Die oralen Tageseinzeldosen der erfindungsgemäßen Darreichungsformen der Ester für die analgetische oder antipyretische Wirkung bestehen zum Beispiel aus 1 bis 1200 mg vorzugsweise 1 bis 800 mg insbesondere 10 bis 500 mg Wirkstoff.

Die parenteralen Tageseinzeldosen der erfindungsgemäßen Darreichungsformen der Ester für die analgetische oder antipyretische Wirkung bestehen zum Beispiel aus 1 bis 1000 mg vorzugsweise 1 bis 500 mg insbesondere 10 bis 250 mg Wirkstoff. Die maximale orale Tagesdosis für die Behandlung von Schmerz- und Entzündungszuständen soll für die Ester 3000 mg nicht überschreiten.

Die maximale parenterale Tagesdosis für die Behandlung von Schmerz- und Entzündungszuständen soll für die Ester 1200 mg nicht überschreiten.

Die Tagesdosen können in Form einer einmaligen Verabreichung der gesamten Menge oder in Form von 1 bis 6, insbesondere 1 – 4, Teildosen pro Tag eingesetzt werden. Im allgemeinen ist eine Verabreichung von 1 – 3 mal, insbesondere 1 - bis 2mal täglich, bevorzugt.

Beispielsweise beträgt die bevorzugte parenterale Tageseinzeldosis für die intravenöse oder intramuskuläre Verabreichungsform 300 mg und für die orale Form 800 mg.

Die Arzneimittel, die die Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2 enthalten, können zum Beispiel in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen oder Dragees, Granulaten, Pellets, Pflaster, Lösungen oder Emulsionen formuliert werden, wobei die Wirkstoffe jeweils gegebenenfalls mit entsprechenden Hilfs- und Trägerstoffen kombiniert werden.

Die Dosierungseinheit der Arzneimittel oder einem therapeutisch verwendbaren Salz derselben kann beispielsweise enthalten:

a.) bei oralen Arzneiformen:

1 bis 1200 mg, vorzugsweise 10 bis 800 mg, insbesondere 10 bis 500 mg des Esters enthaltenden Wirkstoffe des Anspruchs 1 verestert mit dem Wirkstoff des Anspruchs 2. Die Dosen können beispielsweise 1- bis 4mal, vorzugsweise 1- bis 3mal, insbesondere 1 – 2 mal täglich verabreicht werden. Jedoch soll eine orale Gesamt-dosis der 3000 mg und eine parenterale Gesamt-dosis von 1200 mg pro Tag für die Behandlung von Schmerz- und Entzündungszuständen nicht überschritten werden.

b.) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär oder intraartikulär): 1 bis 600 mg, vorzugsweise 15 bis 300 mg, insbesondere 20 bis 200 mg.

Die Dosen können beispielsweise 1- bis 4mal, vorzugsweise 1- bis 3mal, insbesondere 1 – 2 mal täglich verabreicht werden.

c.) bei Arzneiformen zur Applikation auf die Haut und Schleimhäute (zum Beispiel als Lösungen, Lotionen, Emulsionen, Salben, Pflaster und so weiter) in der Kombination: 10 bis 500 mg, vorzugsweise 40 bis 250 mg, insbesondere 50 bis 200 mg. Diese Dosen können beispielsweise 1- bis 6mal, vorzugsweise 1- bis 4mal, insbesondere 1- bis 3mal täglich verabreicht werden.

Falls Lösungen verwendet werden, werden die Ester enthaltend N-Acetyl-p-Aminophenol mit Schwefelenthaltenden Carbonsäuren wie beispielsweise Cystein oder die Derivate des Cystein- oder beispielsweise alpha-Liponsäure oder Dihydroliponsäure oder die optischen R- oder S-Isomere der alpha-Liponsäure und die in der Lösung oder Mischung enthaltenen Vitamine vorzugsweise in Form eines Salzes eingesetzt. Selbstverständlich können auch galenische Zubereitungen hergestellt werden, welche die oben angegebenen Dosierungseinheiten 2- bis beispielsweise 6mal enthalten.

Die Ester des N-Acetyl-p-Aminophenol mit den Wirkstoffkomponenten des Anspruchs 1, den Schwefelenthaltenden Carbonsäuren, wie beispielsweise das Cystein oder die Derivate des Cysteins oder beispielsweise die alpha-Liponsäure oder die Dihydroliponsäure oder die optischen R- oder S-Isomere der alpha-Liponsäure sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können. Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2 (1961), Seite 72 ff.; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg (1989).

Im übrigen wird auf das folgende Standardwerk verwiesen: Sucker, Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag Stuttgart, 1978.

Die Applikation der Ester des N-Acetyl-p-Aminophenols mit Schwefelenthaltenden Carbonsäuren, wie beispielsweise dem Cystein oder den Derivaten des Cysteins oder der alpha-Liponsäure oder der R- beziehungsweise S-alpha-Liponsäure beziehungsweise der Arzneimittel kann auf die Haut oder Schleimhaut oder in das Körperinnere erfolgen, beispielsweise oral, enteral, pulmonal, nasal, lingual, intravenös, intraarteriell, intrakardial, intramuskulär, intraperitoneal, intracutan, subcutan. Bei den parenteralen Zubereitungsformen handelt es sich insbesondere um sterile beziehungsweise sterilisierte Erzeugnisse. Die Schwefelenthaltenden Carbonsäuren wie beispielsweise das Cystein, Acetylcystein oder Carbocystein oder beispielsweise die alpha-Liponsäure oder ihre Derivate kann in dem Ester mit N-Acetyl-p-Aminophenol in Form ihrer Salze verwendet werden und es kann der Salzbildner auch im Überschuß eingesetzt werden, das heißt in einer höheren Menge als äquimolar.

Beispiele für die Träger- und Hilfsstoffe sind Gelatine, natürliche Zucker wie Rohrzucker oder Milchzucker, Lecithin, Pektin, Stärke (zum Beispiel Maisstärke oder Amylose), Cyclodextrine und Cyclodextrinderivate, Dextran, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Gummi arabicum, Alginäsäre, Tylose, Talkum, Lycopodium, Kieselsäure (zum Beispiel kolloidale), Cellulose, Cellulosederivate (zum Beispiel Celluloseether, bei denen die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit niederen gesättigten aliphatischen Alkoholen und/oder niederen gesättigten aliphatischen Oxyalkoholen verestert sind, zum Beispiel Methyloxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropyl-methylcellulose, Hydroxypropylmethyl-cellulosephthalat) Fettsäuren sowie Magnesium-, Calcium- oder Aluminiumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der gesättigten (zum Beispiel Stearate), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere pflanzliche (zum Beispiel Erdnußöl, Rizinusöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Weizenkeimöl, Sonnenblumensamenöl, Kabeljau-Leberöl, jeweils auch hydriert); Glycerinester und Polyglycerinester aus gesättigten Fettsäuren $C_{12}H_{24}O_2$ bis $C_{18}H_{38}O_2$ und deren Gemische, wobei die Glycerin-Hydroxy-gruppen vollständig oder auch nur teilweise verestert sind (zum Beispiel Mono-, Di- und Triglyceride) pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehrwertige Alkohole und Polyglykole wie Polyethylenglykole (Molekulargewichtsbereich zum Beispiel 300 bis 3000) sowie Derivate hiervon, Polyethylenoxid, Ester von aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22 C-Atome, insbesondere 10 – 18 C-Atome) mit einwertigen aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Diethylenglykol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit und so weiter, die gegebenenfalls auch verestert sein können, Ester der Zitronensäure mit primären Alkoholen, Essigsäure, Harnstoff, Benzylbenzoat, Dioxolane, Glycerinformale, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyglykoether mit C1 – C12-Alkoholen, Dimethylacetamid, Lactamide, Lactate, Ethylcarbonate, Silicone (insbesondere mittelviskose Polydiniethylsiloxane), Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Magnesiumcarbonat und ähnliche. Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Stoffe in Frage, die den Zerfall bewirken (sogenannte Sprengmittel) wie: quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethylstärke, Natriumcarboxymethylcellulose oder mikrokrystalline Cellulose. Ebenfalls können bekannte Hülststoffe verwendet werden. Als solche kommen beispielsweise in Frage: Polymerisate sowie Copolymerisate der Acrylsäure und/oder Methacrylsäure und/oder deren Ester, Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an Ammoniumgruppen (zum Beispiel Eudragit® RS), Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern und Trimethylammoniummethacrylat (zum Beispiel Eudragit® RL); Polyvinylacetat; Fette, Öle, Wachse, Fettalkohole; Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder -acetatsuccinat; Cellulose-acetatphthalat Stärke-acetatphthalat sowie Polyvinylacetatphthalat; Carboxymethylcellulose; Methylcellulosephthalat, Methylcellulosessuccinat, -phthalatsuccinat sowie Methylcellulose-phthal-säurehalbester; Zein; Ethylcellulose sowie Ethylcellulosessuccinat; Schellack, Gluten; Ethylcarboxyethylcellulose; Ethacrylat-Maleinsäureanhydrid-Copolymer; Maleinsäureanhydrid-Vinylmethylether-Copolymer; Styrol-Maleinsäure-Copolymerisate; 2-Ethyl-hexyl-acrylatmaleinsäureanhydrid; Crotonsäure-Vinylacetat-Copolymer; Glutaminsäure/Glutaminsäureester-Copolymer; Carboxymethylethyl-celluloseglycerinmonoctanoat; Celluloseacetatsuccinat; Polyarginin. Als Plastifizierungsmittel für Hülststoffe können in Frage kommen: Citrogen- und Weinsäureester (Acetyltriethylcitrat, Acetyltributyl-, Tributyl-, Triethyl-citrat); Glycerin und Glycerinester (Glycerindiacetat,-triacetat, acetylierte Monoglyceride, Rizinusöli); Phthalsäureester (Dibutyl-, Diethyl-, Diethyl-, Dimethyl-, Dipropyl-phthalat), Di-(2-Methoxy- oder 2-ethoxyethyl)-phthalat, Ethylphthalyl-glycolat, Butylphthalylethylglycolat und Butylglycolat; Alkohole (Propylenglycol, Polyethylenglycol verschiedener

Kettenlängen), Adipate (Diethyl-adipat, Di-(2-Methoxy- oder 2-ethoxyethyl)-adipat); Benzophenon; Diethyl- und Dibutylsebacat, Dibutylsuccinat, Dibutyltartrat; Diethylenglycoldipropionat; Ethylenglykoldiacetat, -dibutylrat, -dipropionat; Tributylphosphat, Tributyrin, Polyethylenglykolsorbitanmonooleat (Polysorbate wie Polysorbit 80), Sorbitanmonooleat.

Zur Herstellung von Lösungen oder Suspensionen kommen beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel Alkohole (Ethanol, Propanol, Isopropanol, 1,2-Propylen glykol, Polyglykole und deren Derivate, Fettalkohole, Partialester des Glycerins), Öle (zum Beispiel Erdnußöl, Olivenöl, Sesamöl, Mandelöl, Sonnenblumenöl, Sojabohnenöl, Ricinusöl), Paraffine, Dimethylsulfoxid, Triglyceride und ähnliche.

Für injizierbare Lösungen oder Suspensionen kommen zum Beispiel nicht-toxische parenteral verträgliche Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel: Wasser, 1,3 Butandiol, Ethanol, 1,2 Propylen glykol, Polyglykole in Mischung mit Wasser, Glycerol, Ringer's Lösung, isotonische Kochsalzlösung oder auch gehärtete Öle einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride oder Fettsäuren wie Oleinsäure.

Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannte und übliche Lösungsvermittler, beziehungsweise Emulgatoren, verwendet werden. Als Lösungsvermittler und Emulgatoren kommen beispielsweise in Frage: Polyvinylpyrrolidon, Sorbitanfettsäureester wie Sorbitantrioleat, Phosphatide, wie Lecithin, Acacia, Tragant, polyoxyethyliertes Sorbitanmonooleat und andere ethoxylierte Fettsäureester des Sorbitan, polyoxyethylierte Fette, polyoxyethylierte Oleotriglyceride, -linolisierte Oleotriglyceride, Polyethylenoxyd-Kondensationsprodukte von Fettalkoholen, Alkylphenolen oder Fettsäuren oder auch 1-Methyl-3-(2-hydroxyethyl)imidazolidon-(2).

Polyoxyethyliert bedeutet hierbei, daß die betreffenden Stoffe Polyoxyethylenketten enthalten, deren Polymerisationsgrad im allgemeinen zwischen 2 bis 40 und insbesondere zwischen 10 bis 20 liegt.

Solche polyoxyethylierten Stoffe können beispielsweise durch Umsetzung von hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen (beispielsweise Mono- oder Diglyceride oder ungesättigte Verbindungen wie zum Beispiel solchen, die Ölsäurereste enthalten) mit Ethylenoxyd erhalten werden (zum Beispiel 40 Mol Ethylenoxyd pro 1 Mol Glycerid). Beispiele für Oleotri-glyceride sind Olivenöl, Erdnußöl, Rizinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl.

Siehe auch Dr. H. P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" 1971, S. 191 – 195.

Darüber hinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, Geschmackskorrigentien, Süßmitteln, Farbstoffen, Antioxydantien und Komplexbildnern und dergleichen möglich. Als Komplexbildner kommen beispielsweise in Frage: Chelatbildner wie Ethylendiamino-tetraessigsäure, Nitrilotriessigsäure, Diethylentriamin pentaessigsäure sowie deren Salze. Weiterhin kommen als Komplexbildner auch solche in Frage, die Ester der Wirkstoffe des Anspruchs 1 und 2 in einem Hohlraum einschließen. Beispiele hierfür sind Harnstoff, Thioharnstoff, Cyclodextrine, Amylose. Gegebenenfalls ist zur Stabilisierung des Wirkstoffmoleküls mit physiologisch verträglichen Basen oder Puffern auf einen pH-Bereich von ca. 6 bis 9 einzustellen. Im allgemeinen wird ein möglichst neutraler bis schwach basischer (bis pH 8) pH-Wert bevorzugt.

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriumsulfit, Natriumhydrogensulfit, Natriummetabisulfit, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, -myristat, -stearat, Gallussäure, Gallussäure-alkylester, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajaretsäure, Ubichinon, Flavonoide oder Isoflavonoide, Tocopherole sowie Synergisten (Stoffe, die Schwermetalle durch Komplexbildung binden, beispielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure Ethylen-diaminetetra-essigsäure, Citrate, Tartrate) zur Anwendung. Der Zusatz der Synergisten steigert die antioxygene Wirkung der Antioxydantien erheblich.

Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbinsäure, p-Hydroxybenzoësäureester (zum Beispiel Niederalkylester), Benzoësäure, Natriumbenzoat, Trichlorisobutylaikohol, Phenol, Kresol, Benzethoniumchlorid, Chlorhexidin und Formalinderivate in Betracht.

Kurze Beschreibung der in der Anmeldung besonders erwähnten pharmakologischen Testmethoden

a) Essigsäure-Writhing-Test an der Maus

In Anlehnung an KOSTER erhalten weibliche Mäuse 0,1 ml einer 1%igen Essigsäure- bzw. einer 2%igen Magnesiumsulfatlösung intraperitoneal injiziert, worauf die Tiere in unregelmäßigen Abständen eine charakteristische Streckbewegung zeigen. Durch Analgetika läßt sich die Häufigkeit der Streckbewegungen dosisabhängig vermindern. Die Anzahl der Streckbewegungen jeder Maus binnen 4 Minuten wurde 30 min. nach Substanzgabe registriert, für jede Gruppe ermittelt und in Prozent gegenüber der Kontrollgruppe ausgedrückt. Als ED₅₀ gilt die Dosis, die die Streckhäufigkeit um 50% senkt. Die Berechnung wird mittels linearer Regression durchgeführt.

b) Randall-Selitto-Test an der Ratte

In Anlehnung an RANDALL und SELITTO erhalten männliche Ratten 0,1 ml einer 1%igen Carrageein-Suspension in die rechte Hinterpfote aubplantar injiziert. 2,5 Stunden danach werden die Prüfsubstanzen in Methocel peroral mittels Schlundsonde appliziert. 30 Minuten nach Substanzgabe wird die Schmerzschwelle als Druck auf die entzündete Pfote in Gramm gemessen. Als Kriterium gilt die Abwehrreaktion der Tiere. Die Substanzwirkung wird als Erhöhung der Schmerzschwelle gegenüber der Kontrollgruppe berechnet. Als ED₅₀ gilt die Dosis, die die Schmerzschwelle um 50% erhöht. Die Berechnung wird mittels linearer Regression durchgeführt.

c) Carrageenin-Ödem an der Ratte

Die Untersuchung erfolgt am Carrageenin-Ödem der Rattenpfote in Anlehnung und Modifikation der Methode von MÖRSDORF et al. (Arch.int.Pharmacodyn.192, 111–127 (1971)). Im Unterschied zur Methode von MÖRSDORF et al. werden die Rattenpfoten volumetrisch durch Wasserimmersion gemessen und nicht abgesetzt. Die antiphlogistische Wirkung wird z. B. als Ödemhemmung in Prozent gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe angegeben. Es wird bei sämtlichen Versuchen die Testsubstanz oder Pizazebosubstanz oral appliziert. Die Substanzen werden 1 Stunde vor Auslösung der Entzündung oral verabreicht. Die ED₅₀ ist die Dosis in mg/kg Körpergewicht, bei der rechnerisch eine 50%ige Hemmung des Pfotenödems vorliegt. Die Berechnung (ED₅₀) erfolgt mittels linearer Regression.

d) Elektroschmerztest an der Maus

In Anlehnung an BLAKE und GRAEME werden männliche Mäuse einzeln in eine Arena gebracht, in der sie durch das Bodengitter mit einem Rechteckstrom gereizt werden. Die Stromstärke wird solange erhöht, bis die Tiere mit Lautäußerung (Vokalisation) reagieren. Die analgetische Wirkung wird als Erhöhung der Schmerzschwelle (in mA) gegenüber einer mit Blindlösung behandelten Kontrollgruppe in Prozent ausgedrückt. Als ED₅₀ wird die Dosis bestimmt, welche die Schmerzschwelle um 50% erhöht. Die Berechnung (ED₅₀) erfolgt mittels linearer Regression.

e) Hefefieber-Test an der Ratte

Ratten erhalten eine Pyrogensuspension (z. B. Hefesuspension) i.m. oder s.c. appliziert. Am Tag danach wird mehrmals rektal die Temperatur der Tiere kontrolliert bis maximal 6 Stunden.

Die Applikation der Testsubstanzen erfolgt p.o. oder i.p.. Als ED₅₀ gilt die Dosis, die die Temperatur der Tiere um 50% senkt gegenüber mit einer Blindlösung behandelten Kontrollgruppe. Die Berechnung (ED₅₀) erfolgt mittels linearer Regression.

f) Zytotoxizitätstest an Hepatozyten oder Mäusefibroblasten invitro

In aufsteigenden Konzentrationen der Testsubstanz wird in Leberzellkulturen oder Mäusefibroblastenkulturen die Zytotoxizität mittels der Neutralrotfärbung nachgewiesen. Lebende Zellen färben sich rot an. Die Auswertung der Kontrollkultur, die keine Testsubstanz erhielt und die mit der Testsubstanz behandelten Leberzellkulturen erfolgt nach 24 Stunden. Es werden zwei Reaktionen gemessen: a) Der Entfärbungsindex und b) der Zellzerstörungsindex. Beide Reaktionen zusammen ergeben die Zellreaktion. Die Zellreaktion kann auch als Quotient aus Entfärbungsindex/ Zellzerstörungsindex angegeben werden. Die Reaktion der Zellen sind eine Funktion der Konzentration und der Zytotoxizität der in der Prüflösung befindlichen Wirkstoffe.

Pharmazeutische Beispiele

Beispiel 1

Suppositorien mit 250 mg dem Ester enthaltend N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit R- bzw. S-alpha-Liponsäure

5 g Ascorbylpalmitat und 5 g Oxynex LM (Oxynex LM ist ein handelsüblicher Zusatzstoff für Fette und fetthaltige Lebensmittel. Er stellt eine hellbraune bis braune, wachsartige Masse dar, die beim Erwärmern auf 55°C zu einer klaren braunen Flüssigkeit schmilzt und enthält – Tocopherol, Ascorbylpalmitat, Citronensäure und Lecithin) (E. Merck, Darmstadt) werden in 175 g geschmolzenem Hartfett (Hartfett ist ein Gemisch von Mono-, Di- und Triglyceriden der gesättigten Fettsäuren von C₁₀H₂₀O₂ bis C₁₈H₃₆O₂) suspendiert. Anschließend wird der Ester bestehend aus 25 g Ester des N-Acetyl-p-Aminophenol-R- bzw. -S-Lipoat zugemischt und die Mischung nach Homogenisierung in Hohlzellen zu 2,3 ml ausgegossen und abgekühlt. Vor dem Verschließen werden die Hohlzellen mit Stickstoff begast.

Ein Suppositorium vom Gewicht 2,1 g enthält 250 mg den Ester des N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit R-S-alpha-Liponsäure.

In gleicher Weise können Suppositorien mit Estern bestehend aus N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit Cystein oder Acetylcystein oder Carbocystein oder Dihydroliponsäure hergestellt werden, wenn statt der R- oder S-alpha-Liponsäure im Ester die gleiche Menge an Cystein oder Acetylcystein oder Carbocystein oder die alpha-Liponsäure oder Dihydroliponsäure oder Metaboliten der alpha-Liponsäure eingesetzt wird.

Beispiel 2

Kapseln mit 308 mg Estern enthaltend N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit alpha-Liponsäure oder mit R- bzw. S-alpha-Liponsäure

Mit 200 g des Esters werden 595 g Miglyol®-Neutralöl (Miglyol® ist ein handelsübliches Gemisch von mittelketigen Triglyceriden.) und 100 g Sorbitsirup, 25 g Glycerol hinzugemischt und die Mischung in Kapseln der Größe 00 gegeben. Eine Kapsel vom Gewicht 1,42 g enthält 308 mg Ester des N-Acetyl-p-Aminophenols

verestert mit R- bzw. S-alpha-Liponsäure.

In gleicher Weise können Kapseln mit dem Ester des N-Acetyl-p-Aminophenols mit Cystein oder aus den Derivaten des Cysteins oder Dihydroliponsäure oder mit S- α -Liponsäure hergestellt werden, wenn statt des Esters des N-Acetyl-p-Aminophenols verestert mit R- α -Liponsäure im Ester die gleiche Menge entweder Cystein oder die Derivate des Cysteins oder Metaboliten der alpha-Liponsäure oder die Dihydroliponsäure oder S- α -Liponsäure eingesetzt werden.

Beispiel 3

Ampullen mit 100 mg Ester des N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit R- bzw. S- α -Liponsäure in 2 ml

500 g Ester enthaltend N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit α -Liponsäure-Trometamolsalz (2-Amino-(hydroxymethyl)-1,3-propandiool) verestert mit in einer Mischung aus 8 Liter Wasser für Injektionszwecke und 200 g 1,2-Prophylenglykol unter Rühren gelöst. Die Lösung wird mit Wasser für Injektionszwecke auf 10 Liter aufgefüllt und anschließend durch ein Membranfilter der Porenweite 0,2 μm mit Glasfaservorfilter filtriert. Das Filtrat wird unter aseptischen Bedingungen zu 2 ml in sterilisierte 2 ml-Ampullen abgefüllt. Eine Ampulle enthält in 2 ml Injektionslösung 100 mg Ester des N-Acetyl-p-Aminophenollipoats.

In gleicher Weise können Ampullen mit Estern des N-Acetyl-p-Aminophenols mit dem Cystein oder Derivaten des Cysteins oder den Isomeren der α -Liponsäure hergestellt werden, wenn statt des Esters des N-Acetyl-p-Aminophenols verestert mit den Isomeren der α -Liponsäure im Ester die gleiche Menge des Cysteins oder der Derivate des Cysteins oder der alpha-Liponsäure oder die Dihydroliponsäure oder Metaboliten der α -Liponsäure eingesetzt werden.

Beispiel 4

Tabletten mit 107 mg Estern enthaltend N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit α -Liponsäure

1050 g Ester enthaltend N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit α -Liponsäure werden mit 550 g mikrokristalliner Cellulose gleichmäßig verrieben. Nach dem Sieben der Mischung werden 250 g Stärke (Starch 1500/Colorcon), 682,5 g Lactose, 15 g Magnesiumstearat und 2,5 g hochdisperses Siliciumdioxid zugemischt und die Mischung zu Tabletten vom Gewicht 300,0 mg verpreßt.

Eine Tablette enthält 107 mg Ester des N-Acetyl-p-Aminophenol verestert mit α -Liponsäure.

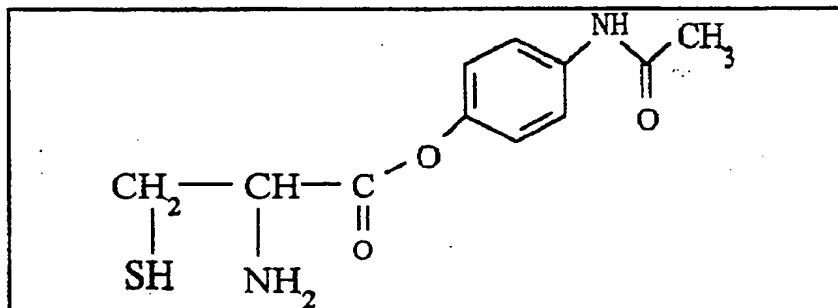
In gleicher Weise können Tabletten mit Estern aus dem Cystein oder Derivaten des Cysteins oder den Isomeren der α -Liponsäure und dem N-Acetyl-p-Aminophenol hergestellt werden, wenn statt des Esters des N-Acetyl-p-Aminophenols verestert mit der α -Liponsäure im Ester die gleiche Menge des Cysteins oder der Derivate des Cysteins oder der Isomeren oder Metaboliten der α -Liponsäure eingesetzt werden.

Gegebenenfalls können die Tabletten nach üblichen Verfahren mit einem magensaftlöslichen oder magensaftpermeablen Filmüberzug versehen werden.

Patentansprüche

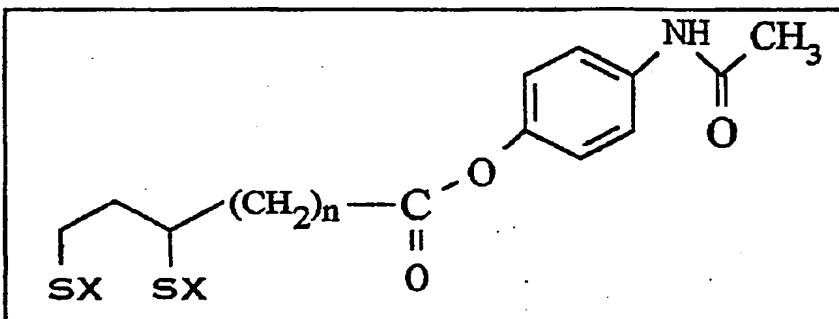
1. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff Ester des N-Acetyl-p-Aminophenols verestert mit Schwefelenthaltenden Carbonsäuren wie beispielsweise dem Cystein, dargestellt in Formel 1,

Formel 1



oder Derivaten des Cysteins wie beispielsweise dem Acetylcystein oder dem Carbocystein (S-(Carboxy-methyl-L-Cystein)) oder beispielsweise, wie in Formel 2 dargestellt, der alpha-Liponsäure oder der Dihydroliponsäure oder deren oxidierten oder reduzierten R- oder S-Isomeren sowie Metaboliten der alpha-Liponsäure (insbesondere 6,8-Bisnorliponsäure, Tetranorliponsäure; nachfolgend als Metaboliten genannt) von der Formel 2

FORMEL 2



worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder deren therapeutisch verwertbare Salze.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Ester enthaltend N-Acetyl-p-Aminophenol verestert ist mit einer Schwefelenthaltenden Carbonsäure.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Ester enthaltend N-Acetyl-p-Aminophenol verestert ist mit Schwefelenthaltenden Carbonsäuren wie beispielsweise dem Cystein oder dem Acetylzystein oder dem Carbocystein (nachfolgend Derivate des Cysteins genannt) oder beispielsweise der alpha-Liponsäure, Dihydroliponsäure oder deren oxidierten und reduzierten R- oder S-Isomeren sowie Metaboliten der alpha-Liponsäure und, daß die Arzneimittel nach Anspruch 1 und 2 pharmazeutisch übliche Träger-, Hilfs- und/oder Verdünnungsmittel und/oder Stabilisatoren und/oder Lösungsvermittler enthalten und zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird.

4. Arzneimittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisatoren — beziehungsweise Lösungsvermittler folgende Stoffe verwendet werden: aliphatische C2—C4-Alkohole, die eine, zwei oder drei Hydroxylgruppen enthalten, Polyethylenglykole mit Molgewichten zwischen 200 bis 600 übliche physiologische verträgliche organische Amide, natürliche alpha-Aminosäuren, aliphatische Amine, Hydroxyethyltheophyllin, Trometamol, Diethylglykolmono-methylether.

5. Arzneimittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Therapie von Schmerzen, wie beispielsweise: Schmerzhafte Zustände des Bewegungsapparates, Tumorschmerzen, Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Lumbago-Schmerzen, entzündliche, schmerzhafte, degenerative artikuläre und extraartikuläre rheumatische schmerzhafte Erkrankungen, nicht-rheumatische Entzündungs- und Schmerzzustände, Arthrosis deformans, Chondropathien, Periarthritiden, Schmerzzustände im Verlauf der Polyneuropathie diabetogener, alkoholischer hepatischer und urämischer Genese, Neuralgien und Fieber und Entzündungen (allgemein) wie beispielsweise Erkältungskrankheiten eingesetzt werden.

6. Arzneimittel nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff (d. h. der Ester) enthaltend die veresterten Wirkstoffkomponenten des Anspruchs 1 und 2 in einer Menge von 1 bis 3000 mg vorliegt.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimitteis, dadurch gekennzeichnet, daß man in dem Ester von N-Acetyl-p-Aminophenol mit Schwefelenthaltenden Carbonsäuren beispielsweise dem Cystein oder Derivaten des Cysteins oder der alpha-Liponsäure oder der Dihydroliponsäure oder deren oxidierten oder reduzierten R- oder S-Isomeren sowie Metaboliten der alpha-Liponsäure ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon zusammen mit üblichen Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise 20 bis 80°C, verestert und/oder vermischt beziehungsweise homogenisiert und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung oder Mischung zur Herstellung von Zubereitungen, die in der Dosierungseinheit 1 mg bis 1200, vorzugsweise 1 bis 800 mg, insbesondere 1 bis 500 mg des Esters oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz des Esters enthalten, in Hohlzellen entsprechender Größe ausgießt, zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln entsprechender Größe abfüllt oder granuliert und dann gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren üblichen Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abfüllt.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man die unter den Ansprüchen 1 und 2 aufgeführten Komponenten des Esters oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon mit einem oder mehreren der folgenden Stoffe: Stärke, Cyclodextrin, Harnstoff, Cellulose, Lactose, Formalin-Casein, modifizierte Stärke, Magnesiumstearat, Magnesiumaspartat, Calciumhydrogenphosphat, Kieselsäure, Talkum vermischt, die erhaltene Mischung gegebenenfalls mit einer wäßrigen Lösung, die als Bestandteil mindestens Gelatine, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Vinyl-pyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat und/oder Polyoxyethylensorbitanmonooleat enthält, granuliert, das Granulat gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben genannten Hilfsstoffe homogenisiert, und die Mischung zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abfüllt, wobei die Tabletten oder Kapseln in der Dosierungseinheit jeweils 1 mg bis 1200, vorzugsweise 1 bis 800 mg insbesondere 1 bis 500 mg den Ester der Ansprüche 1 und 2 oder ein Salz hiervon enthalten.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man Wirkstoff des Anspruchs 1 verestert mit einem Wirkstoff des Anspruchs 2 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz

hiervon bei einer Temperatur zwischen 20 bis 120°C, und oder gegebenenfalls in Gegenwart eines oder mehrerer Emulgatoren und/oder Komplexbildnern mit mindestens einem der folgenden Stoffe homogenisiert und/oder emulgiert: Wasser, Glycerin, Paraffin, Vaseline, aliphatischer Alkohol mit 12 bis 25 C-Atomen, aliphatische Monocarbonsäure mit 15 bis 20 C-Atomen, Sorbitanmono-palmitat, Polyoxyethylen-polyol-fettsäureester, ein- oder mehrwertiger niedrigmolekularer aliphatischer Alkohol, Fettsäureglycerid, Wachs, Silikon, Polyethylenglykol, Polyethylenoxid.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels (Lösung, Emulsion, Suspension), dadurch gekennzeichnet, daß man den Ester aus mindestens einem Wirkstoff des Anspruchs 1 verestert mit dem Wirkstoff des Anspruchs 2 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C sowie gegebenenfalls in Anwesenheit eines Komplexbildners und/oder eines Emulgators in Wasser, physiologisch unbedenklichen Alkoholen, Ölen oder Dimethylsulfoxid oder Mischungen hiervon auflöst, und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung mit soviel Wasser, Alkohol, Dimethylsulfoxid oder Öl auffüllt, daß die Endlösung, Endsuspension oder Emulsion 0,5—50 Gewichtsprozent an Wirkstoff den Ester aus den Wirkstoffkomponenten der Ansprüche 1 und 2 enthält.

11. Verwendung von mindestens einem der Wirkstoffe des Anspruchs 1 verestert mit dem Wirkstoff des Anspruchs 2 und deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln.

12. Verwendung von mindestens einem Wirkstoff des Anspruchs 1 verestert mit dem Wirkstoff des Anspruchs 2 sowie deren pharmazeutisch verwendbare Salze, dadurch gekennzeichnet, daß Arzneimittel zur Bekämpfung von Schmerz- und Entzündungserkrankungen und Fieber, hergestellt werden.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65